

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-166026

(43)Date of publication of application : 14.06.1994

(51)Int.Cl.

B29B 9/08  
C08J 3/12  
// B29K 1:00  
C08L 1:00

(21)Application number : 04-096471

(71)Applicant : SHIN ETSU CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 16.04.1992

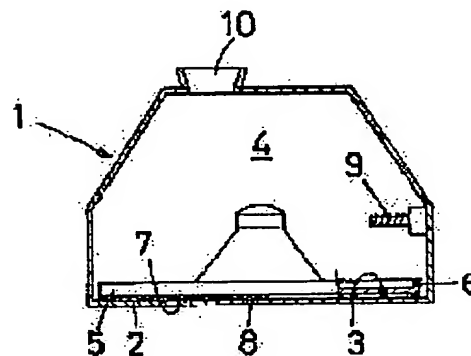
(72)Inventor : TERASHITA KEIJIRO

## (54) PRODUCTION OF GLOBULARLY GRANULATED MATERIAL

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To produce a globularly granulated material having a nearly spherical form by a method wherein while a disk stirring plate is rotated in a stirring tank with its rotating stirring surface opposed to a horizontal flow surface in parallel to make a powder flow, a powder binding flow is dripped.

**CONSTITUTION:** In a stirring tank 4, a bottom of a can cylinder 1 of a granulator is closed with a horizontal bottom plate 2, and the inner surface of the bottom plate 2 serves as a horizontal flow surface 3. In the stirring tank 4, a disk-form stirring rotating plate 5 horizontally rotating is provided. The lower surface of the stirring rotating plate 5 serving as a flat rotating stirring surface 7 is opposed to the horizontal flow surface 3 in parallel. A center part 8 of the rotating plate 5 is raised to form a storage part. A powder adhesion preventive chopper 9 is projected above the stirring rotating plate 5. On the top surface of the stirring tank 4, an input port 10 for a material powder and a binding liquid is opened. While the powder loaded from the input port 10 is made to flow by the horizontal rotation of the rotating stirring plate 5, the binding liquid is dripped. Therefore, the powder is globularly granulated in a clearance between the horizontal flow surface 3 and the rotating stirring surface 7, thus being granulated with a spherical form.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>

識別記号

F I

B29B 9/08

9350-4F

C08J 3/12

CEP

Z 9268-4F

// B29K 1:00

C08L 1:00

審査請求 未請求 請求項の数2 (全6頁)

(21) 出願番号 特願平4-96471

(22) 出願日 平成4年(1992)4月16日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成3年10月19日  
粉体工学会発行の「第29回粉体に関する討論会講演要旨  
集」に発表

(71) 出願人 000002060

信越化学工業株式会社

東京都千代田区大手町二丁目6番1号

(72) 発明者 寺下 敬次郎

大阪府高石市羽衣2丁目2番36号

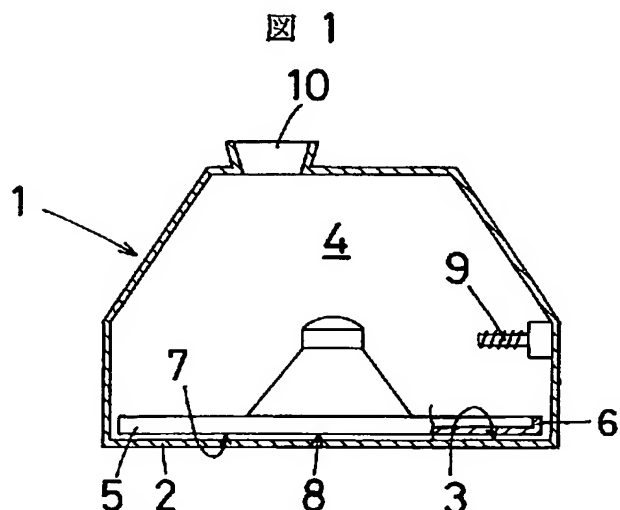
(74) 代理人 弁理士 小宮 良雄

(54) 【発明の名称】 球状顆粒体の製造方法

(57) 【要約】

【目的】 ほとんど均一に真球に近く、粒度もほとんど一定している球状顆粒体を製造できる方法を提供することを目的とする。

【構成】 攪拌槽4内で攪拌盤5の回転攪拌面7を水平流動面3に向かい合わせて回転攪拌盤5を水平回転させ、粉体を流動させながら粉体結合液を滴下する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 攪拌槽内で、円盤状の攪拌盤の回転攪拌面を水平流動面に平行に向かい合わせて攪拌盤を回転させ、粉体を流動させながら粉体結合液を滴下することを特徴とする球状顆粒体の製造方法。

【請求項2】 上記粉体が粉末パルプ、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖、蔗糖、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩から選ばれるセルロースであり、セルロース100重量部に対する添加結合液の滴下量が10～100重量部である請求項1に記載の球状顆粒体の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は球状顆粒体の製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】球状顆粒体は医薬製剤における転動コーティング装置を用いる方式の造粒の際の核粒子として多用されている。その場合、通常、核粒子を転動させながら薬物を含む粉末を散布してその表面に薬物を付着させることにより造粒が行われる。この造粒物にはさらに腸溶性あるいは徐放性フィルム基材を用いたフィルムコーティングが行われることが多い。また、薬物を含んだり、薬物を含むコーティング剤でプレコートした球状顆粒体を核粒子とし、これに直接、徐放性フィルムコーティングを行う場合もある。

【0003】転動コーティング装置による粉末コーティングされたり、あるいは直接に徐放性フィルムでコーティングされる核粒子はできるだけ均一に真球に近く、その粒度分布曲線は予定の粒度値だけが急勾配で盛り上がるシャープ曲線で描かれ得ることが望ましい。さもなければ薬用成分の含有量にばらつきが生じ、薬物の溶出速度にもばらつきが大きくなって医薬品としての信頼度が損なわれるおそれが生じる。

【0004】こうした観点から見れば、従来の製造方法で得られる顆粒体あるいは市販されている顆粒体は、いずれも球ではあるが真球に程遠く、粒度分布もばらつきが大きいという問題点があった。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は前記の課題を解決するため、ほとんど均一に真球に近く、粒度もほとんど一定している球状顆粒体を製造できる方法を提供することを目的とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】前記の目的を達成するための本発明を、実施例に対応する図面により説明する。図1は本発明を実施するための造粒機の一例を示す断面図である。本発明の球状顆粒体の製造方法は、攪拌槽4内で円盤状の攪拌盤5の回転攪拌面7を水平流動面3に平行に向かい合わせて攪拌盤5を回転させ、粉体を流動

させながら粉体結合液を滴下する。

【0007】図1の造粒機では、末広がりの上部缶と円筒状の下部缶とが上下に連なって缶胴1が形成され、底部が水平な底板2で閉塞され、その底板の内側面が水平流動面3となって攪拌槽4が形成されている。攪拌槽4内には水平に回転する円盤状の攪拌回転盤5を設けてある。攪拌回転盤5の直径は攪拌槽4の内径よりわずかに小さい。攪拌回転盤5の下面は平坦な回転攪拌面7となっており、水平流動面3と平行に向き合っている。攪拌回転盤5の中心部分8は下から上方に突き上げられて貯留部が形成されている。

【0008】攪拌回転盤5の上方には粉体の付着防止チョッパー9が突設している。攪拌槽4の上面には原料の粉体や結合液を投入する投入口10が開口している。

【0009】回転攪拌面7と水平流動面3との間のクリアランス、あるいは、攪拌回転盤5の外周縁6と攪拌槽4の内面との間のクリアランスは、用いる原料粉体の種類、仕込み量等により適宜に選択するとよい。

【0010】本発明では粉体を流動させながら粉体結合液を滴下する。本発明で応用可能な原料粉体としては、粉末パルプ、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖、蔗糖、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩等が挙げられる。医薬品の顆粒状核粒子を製造する場合にはさらに必要な薬用成分を加えてもよい。

【0011】結合液としては例えば、精製水を用いることができる。そのほか、エタノール等を精製水に溶解したアルコール水溶液を用いてもよい。原料粉体と親和性のある物質、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等を、各種の有機溶剤に溶解あるいは分散させた液体を用いることもできる。

【0012】結合液の添加にあたり使用される結合液の量は原料粉体の種類で異なる。攪拌回転盤5の回転速度や攪拌時間も原料粉体の種類で異なる。通常、粉体100重量部に対する粉体結合液の使用量は10～100重量部、回転速度毎秒6～10回転、攪拌時間900～1500秒程度が好ましい。

## 【0013】

【実施例】以下、本発明の実施例を説明する。

## 【0014】実施例1

図1に示すような高速攪拌型造粒機、ハイスピードミキサー（LSF-GS-1J型、深江工業製）を用いて顆粒体を造粒した。その際、粒径を市販の顆粒体の平均粒子径に目標設定した。すなわち、粒径の相違でふるい分けて直径の大きい側または小さい側から順に積算した累計量Rが全体の50重量%にあたる粒子径（平均粒子径） $D_{50}$ を600 $\mu\text{m}$ になるように目標を設定した。そ

の上で、粒径が $297\mu\text{m}\sim 1410\mu\text{m}$ の範囲におさまる顆粒体の、顆粒体全重量に対する重量百分率( $Y_g$ )ができるだけ多くなるように目標を設定した。

【0015】高速攪拌型造粒機の底部には、回転攪拌面7を水平流動面3に3mmのクリアランスで向き合わせて直径180mm、厚さ9mmの円盤状の攪拌回転盤5を取り付け、攪拌回転盤5の上方には解砕羽根のないチョッパー9を取り付けた。

【0016】投入口10から造粒機内に結晶セルロース粉末(旭化成工業(株)製、商品名アゼビルPH-101)160gを挿入し、解砕羽根を毎秒8回転させるとともに、攪拌回転盤5を所定の速度で回転させて結晶セルロース粉末の攪拌を開始した。開始後60秒後から攪拌回転盤5の回転速度を毎秒7回転に定常させ、ローラーポンプを使用しながら180秒間かけて77.3gの精製水を滴下添加した。さらにその後1020秒間、攪拌を続け球状の粒体を得た。このようにして得られた粒体を50℃で一晩、乾燥した。

【0017】粒度分布、形状指数 $\psi_e$ 、その標準偏差値 $\psi_s$ 、真密度 $\rho$ 、平均粒子径 $D_{50}$ 、幾何学標準偏差 $\sigma_g$  20

表1

		$\psi_e$	$\psi_s$	$\rho$ ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )	$D_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	$\sigma_g$ (-)	$Y_g$ (%)
実施例	1	0.964	0.0443	1,443	612	1.10	99.8
	2	0.941	0.0543	1,460	569	1.10	99.9
比較例	1	0.940	0.0570	1,460	572	1.11	98.3
	2	0.917	0.0684	1,463	602	1.09	—
	3	0.866	0.111	1,481	558	1.31	96.4
	4	0.894	0.0781	1,466	585	1.21	95.3

【0022】(形状指数 $\psi$ ) 粒径 $50\sim 710\mu\text{m}$ の中から50個の顆粒体の粒子を選択した。万能投影器(6型、ニコン(株)製)で30倍に拡大し、短径及び長径を測定して形状指数 $\psi$ (短径/長径)を求めた。 $\psi$ の平均値 $\psi_e$ とその標準偏差 $\psi_s$ とを表1に示す。

【0023】 $\psi_e$ は1に近く、標準偏差 $\psi_s$ も十分小さくほとんど均一に真球になっていることが分かった。

【0024】(真密度 $\rho$ ) マルチピクノメーター(MVP-1、湯浅アイオニクス(株)製)を用いて真密度 $\rho$ を求めた。結果を表1に示す。

$g$ 、顆粒収率 $Y_g$ を求め、その造粒状態を評価した。

【0018】(粒度分布) 網目の大きさの相違で順に重ねたJIS標準篩を用いて3分間振とうし、網目のランク毎にそれぞれふるい分けられて各篩に残留した量を測定した。各ランクごとの測定値を篩の並ぶ順に積算累計して各ランクまでのそれぞれの積算累計量 $R$ (重量%)を求め、その値と、各網目ランクに対応する粒径との関係に対数プロットして粒度分布を求めた。結果を図3に示す。

【0019】(幾何学標準偏差 $\sigma_g$ ) 積算累計量 $R$ が50重量%にあたる網目に対応する粒子径(平均粒子径) $D_{50}$ と、積算累計量が84.13重量%にあたる網目に対応する粒子径 $D_{84.13}$ とを基に、次式で幾何学標準偏差 $\sigma_g$ を求めた。

$$\sigma_g = D_{84.13} / D_{50}$$

結果を表1に示す。

【0020】幾何学標準偏差の数値が十分小さく、大きさが均一になっていることが分かった。

【0021】

【表1】

【0025】(顆粒収率 $Y_g$ ) 粒径が $297\mu\text{m}\sim 1410\mu\text{m}$ の範囲におさまる顆粒体の、顆粒体全重量に対する重量百分率( $Y_g$ )を求めた。結果を表1に示す。

【0026】 $297\mu\text{m}\sim 1410\mu\text{m}$ の範囲に入る顆粒体の割合が非常に多いことが分かった。

【0027】実施例2

攪拌回転盤5の回転速度を毎秒9回転とする以外は実施例1と同様に行い、 $\psi_e$ 、 $\psi_s$ 、 $\rho$ 、 $D_{50}$ 、 $\sigma_g$ 、 $Y_g$ を求めた。結果を表1に示す。

50 【0028】実施例1と同様の結果を確認できた。

## 【0029】比較例1

粉体結合液を一括添加し、その後1200秒間撹拌を続ける以外は実施例1と同様に行い、 $\psi_e$ 、 $\psi_s$ 、 $\rho$ 、 $D_{50}$ 、 $\sigma_g$ 、 $Y_g$ を求めた。結果を表1に示す。

【0030】 $\psi_e$ 、 $\psi_s$ 、 $\sigma_g$ 、 $Y_g$ などの値から、実施例1、2に比べて形状にばらつきのあることが分かった。

## 【0031】比較例2

市販の顆粒体、商品名セルフィアCP-507（旭化成（株）製）について $\psi_e$ 、 $\psi_s$ 、 $\rho$ 、 $D_{50}$ 、 $\sigma_g$ を求めた。結果を表1及び図3に示す。

【0032】 $\psi_e$ 、 $\psi_s$ などの値から、従来の球状顆粒体の製造方法では粒径、形状にかなりのばらつきがあることが確認できた。

## 【0033】比較例3

解砕羽根のないチョッパーに代えて解砕羽根を取り付けたチョッパーを装着し、さらに撹拌回転盤5に代えて図2に示した三枚羽根の撹拌翼11を取り付けた。精製水の添加は滴下ではなく一括添加をもって行い、その後900秒間、撹拌を続けた。その他は実施例1と同様にした。乾燥して得られた顆粒体について、実施例1と同様の方法で評価した。結果を表1と図3に示す。

【0034】 $\psi_e$ 、 $\psi_s$ 、 $\sigma_g$ 、 $Y_g$ などの値からかなりのばらつきがあることが分かった。

## 【0035】比較例4

解砕羽根を取り付けていないチョッパーを毎秒8回転で回転させる以外は比較例3と同様に行い、 $\psi_e$ 、 $\psi_s$ 、 $\rho$ 、 $D_{50}$ 、 $\sigma_g$ 、 $Y_g$ を求めた。結果を表1に示す。

【0036】比較例3と同様に $\psi_e$ 、 $\psi_s$ 、 $\sigma_g$ 、 $Y_g$ などの値からかなりのばらつきがあることが分かった。

【0037】実施例1～比較例4の結果から三枚羽根の撹拌翼11を用い、粉体結合液を一括添加すると撹拌回転盤5を用いた場合に比べ、真密度が大きくなることが分かった。三枚羽根の撹拌翼11の剪断速度が大きいことによると考え得る。

## 【0038】参考実験1～9

円盤状の撹拌回転盤5と三枚羽根の撹拌翼11との相違を比較した。すなわち、 $D_{50}=600\mu\text{m}$ 付近に粒径を目標設定し、添加結合液の量を種々変えた他は比較例1、あるいは比較例3に準じて顆粒体を造粒し、 $D_{50}$ と $\sigma_g$ との関係を比較した。結果を図4に示す。

【0039】撹拌回転盤5を用いると三枚羽根の撹拌翼11の場合に比べ、目標とした粒径の粒子が安定的に得られることが分かった。

【0040】また、 $D_{50}=600\mu\text{m}$ 付近にするには添加結合液の量をセルロース100重量部に対し特に48.3重量%とするとよいことも分かった。

【0041】円盤状の撹拌回転盤5で造粒した場合と三枚羽根の撹拌翼11で造粒した場合で、時間による消費電力の変化を確認した。結果を図5に示す。

【0042】円盤状の撹拌回転盤5で造粒した場合には消費電力が小さく造粒に必要なエネルギーは小さくて済むことが分かった。

## 【0043】実施例3～6

添加結合液の添加量をそれぞれ変えた他は実施例1に準じて造粒し、添加量 $W$ と $D_{50}$ との関係をみた。結果を図6に示す。

【0044】添加量 $W$ と幾何学標準偏差 $\sigma_g$ との関係をみた。結果を図7に示す。

## 【0045】比較例5～9

添加結合液の添加量 $W$ をそれぞれ変えた他は比較例1に準じて造粒し、添加量 $W$ と $D_{50}$ との関係をみた。結果を図6に示す。

【0046】添加量 $W$ と幾何学標準偏差 $\sigma_g$ との関係をみた。結果を図7に示す。

【0047】実施例3～6、比較例5～9の結果から、滴下添加すると一括添加した場合より添加結合液が少なくても粒径を大きくすることができると分かった。粉体結合液の添加量 $W$ が大きくなると $D_{50}$ も大きくなることも分かった。

【0048】粉体結合液の添加量 $W$ を大きくしても、添加結合液を滴下添加すると一括添加の場合に比べ $\sigma_g$ は十分小さくなることも分かった。このことから滴下添加すると粒径が大きく、しかも粒度一定の顆粒体を得られることが分かった。

## 【0049】参考実験10

実施例1で得られた $D_{50}=600\mu\text{m}$ の顆粒体を核粒子に用い、水系コーティングを行った。コーティング装置には転動式複合造粒機であるニューマルメラザー（NG-LABO、不二パウダル（株）製）を用いた。コーティング顆粒の水分量の測定と制御には光ファイバー式赤外線水分計（ウェットアイ、不二パウダル（株）製）を用いた。

【0050】コーティングは次のような手順で行った。0.5重量%の青色一号水溶液を6重量%の一定水分に制御しながら核粒子にプレコーティングして乾燥させ、固形成分15%のEudragit L30D-55をその乾燥の終わった核粒子に対し15重量%の割合でコーティングした。なおこの場合、コーティング顆粒中の水分を全系の14%に制御した。

【0051】パドル法に従って青色染料の溶出状況を調べた。溶解試験液の調製には0.05Mリン酸塩緩衝液（pH7.2）にTween #80を0.1重量%添加して行った。溶解試験液の青色の増減は紫外可視分光光度計によって測定した。結果を図8に示す。

## 【0052】参考実験11～13

コーティング顆粒中の水分を8%、10%または12%にした他は参考実験10と同様にした。結果を図8に示す。

【0053】参考実験10～13の結果から、実施例1

で得られた顆粒体は成分の溶出速度を制御することが分かった。その傾向はコーティング顆粒中の水分を多くすると一層顕著になることも分かった。コーティング顆粒中の水分を多くするとコーティング剤の粘度が低くなり、展延性が向上し、均質な膜が形成されることによるものと考えられる。

#### 【0054】参考実験14

ノンパレル（乳酸-コーンスターチ系）を核粒子に用いて水系コーティングを行った。凝集体が多く形成され良好な顆粒は得られないことが分かった。

#### 【0055】

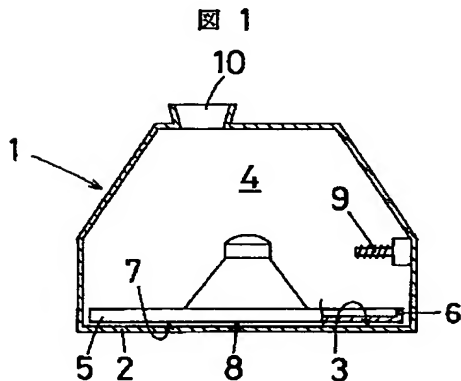
【発明の効果】以上、詳細に説明したように本発明の球状顆粒体の製造方法は、円盤状の回転攪拌盤を水平回転させ、粉体を流動させながら粉体結合液を滴下するので、ほとんど均一に真球に近く、粒度もほとんど一定している球状顆粒体を製造できる。

#### 【0056】

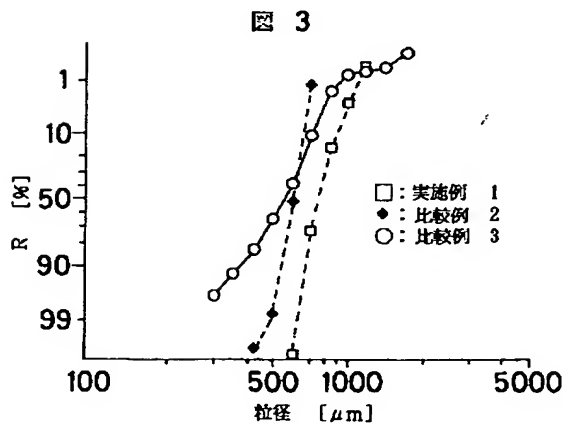
##### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の球状顆粒体の製造方法を実施する球状

【図1】



【図3】



顆粒体製造装置の一実施例の断面図である。

【図2】比較例で用いた三枚羽根の攪拌翼の正面図・平面図である。

【図3】本発明の実施例、比較例の粒度分布グラフである。

【図4】参考実験1～9の $D_{50}$ と $\sigma g$ との関係グラフである。

【図5】円盤状の攪拌盤による場合と三枚羽根の攪拌翼による場合の消費電力の変化を示すグラフである。

10 【図6】実施例3～6、比較例5～9の粉体結合液の添加量 $W$ と $D_{50}$ との関係グラフである。

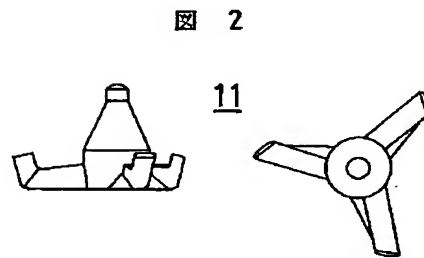
【図7】実施例3～6、比較例5～9の粉体結合液の添加量 $W$ と $\sigma g$ との関係グラフである。

【図8】参考実験10～13の溶出量の変化を示す関係グラフである。

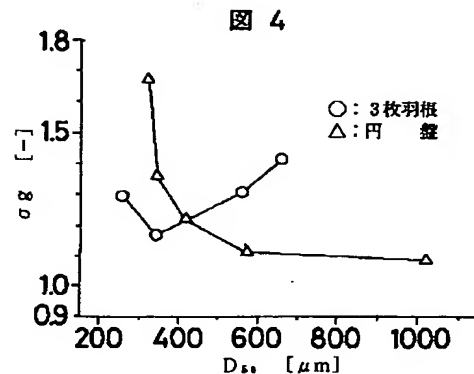
#### 【符号の説明】

3は水平流動面、4は攪拌槽、5は攪拌盤、7は回転攪拌面である。

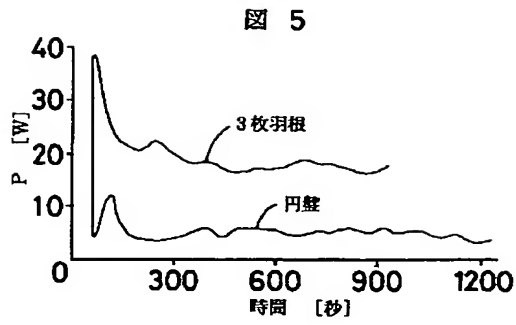
【図2】



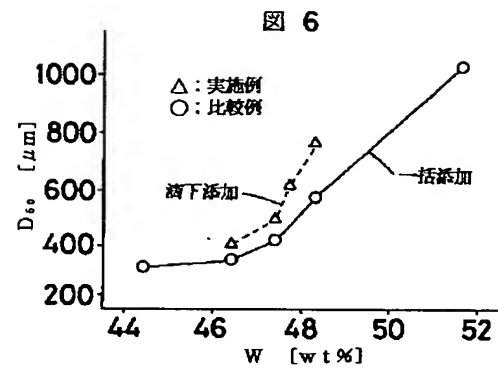
【図4】



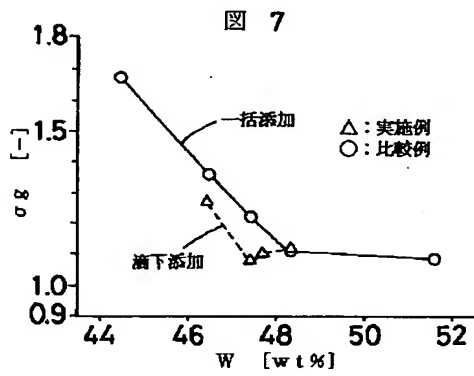
【図5】



【図6】



【図7】



【図8】

